

107-529859

31 MAR 2005

PCT/JP03/12381

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

29.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年10月 1日

出願番号
Application Number: 特願2002-289050
[ST. 10/C]: [JP2002-289050]

出願人
Applicant(s): タカラバイオ株式会社

REC'D 13 NOV 2003

WIPO

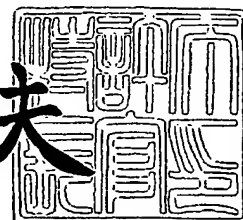
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

【書類名】 特許願
【整理番号】 T-1779
【提出日】 平成14年10月 1日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
A23L 1/03
A23K 1/00

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 タカラバイオ株式会社
社内

【氏名】 大野木 宏

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 タカラバイオ株式会社
社内

【氏名】 杉山 勝美

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 タカラバイオ株式会社
社内

【氏名】 村木 信子

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 タカラバイオ株式会社
社内

【氏名】 榎 竜嗣

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 タカラバイオ株式会社
社内

【氏名】 佐川 裕章

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 タカラバイオ株式会社
社内

【氏名】 加藤 郁之進

【特許出願人】

【識別番号】 302019245

【氏名又は名称】 タカラバイオ株式会社

【代表者】 加藤 郁之進

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 173212

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

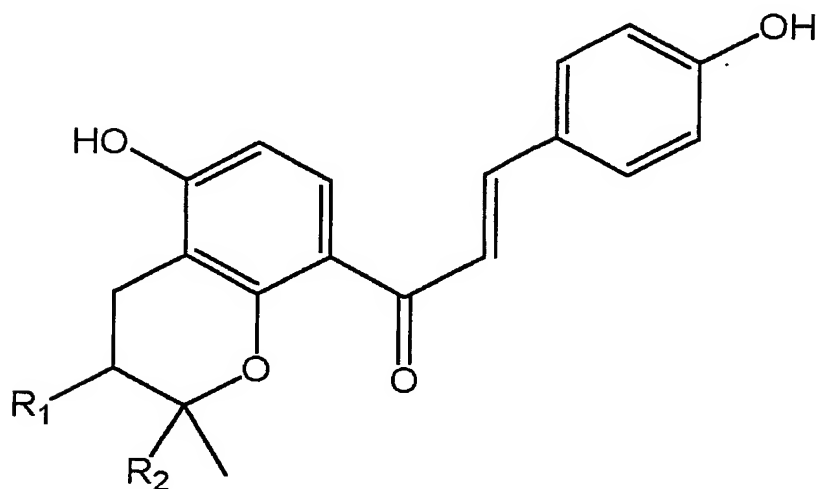
【書類名】 明細書

【発明の名称】 治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式（化 1）で表される化合物、その誘導体又はその塩。

【化 1】



（式中、 R_1 は水酸基を示すか、もしくは R_1 及び R_2 がそれぞれ結合している炭素原子と一緒にあって、ヒドロキシジメチルシクロヘキサン環を形成する。また、 R_1 が水酸基を示す場合、 R_2 はイソヘキセン基を示す。）

【請求項 2】 請求項 1 記載の化合物を有効成分として含有することを特徴とする当該化合物に感受性を示す疾患の治療剤又は予防剤。

【請求項 3】 当該化合物に感受性を示す疾患が治療又は予防に神経細胞保護、NO 産生抑制、アルドースレダクターゼ阻害又はインターロイキン産生抑制を要する疾患である請求項 2 記載の治療剤又は予防剤。

【請求項 4】 請求項 1 の化合物を有効成分として含有することを特徴とする、神経細胞保護剤、NO 産生抑制剤、アルドースレダクターゼ阻害剤又はインターロイキン産生抑制剤。

【請求項 5】 請求項 1 の化合物を有効成分として含有することを特徴とする、神経細胞保護、NO 産生抑制、アルドースレダクターゼ阻害又はインターロイキン産生抑制を要する疾患の治療用又は予防用食品、飲料又は飼料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規なカルコン類化合物、および当該化合物の生理作用を利用した医薬、飲食品等に関する。

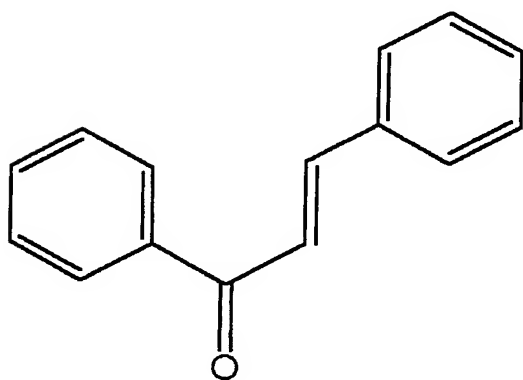
【0002】

【従来の技術】

カルコン類化合物とは、下記式（化2）のカルコン骨格を有する化合物の総称であり、これらの化合物は天然物からの抽出や合成によってさまざまな化合物が知られている。

【0003】

【化2】



【0004】

また、これらの化合物の生理活性については、化合物によってそれぞれ多種多様であり、例えば細胞毒性、抗がん活性、化学防御、抗変異原性、抗菌活性、抗ウイルス活性、抗原虫性、殺虫作用等が知られている（例えば、非特許文献1参照）。また、本発明者らは、これらカルコン類化合物にNGF産生増強作用があることを見出している（例えば、特許文献1参照。）。

【0005】

【特許文献1】

国際公開第01/54682号パンフレット

【非特許文献1】

J. R. Dimmock 他3名, Current Medicin

a l C h e m i s t r y, (オランダ), 1999年, V o l. 6, p. 11
25~1149

【0 0 0 6】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、新規なカルコン類化合物とその生理作用を利用した医薬、もしくは飲食品等を提供することにある。

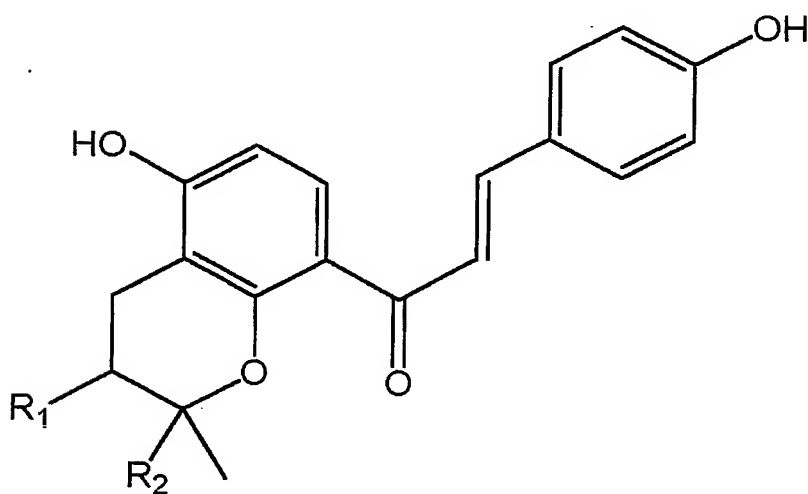
【0 0 0 7】

【課題を解決するための手段】

本発明を概説すれば、本発明の第1の発明は、下記式（化3）で表される化合物、その誘導体又はその塩に関する。

【0 0 0 8】

【化3】



(式中、R₁は水酸基を示すか、もしくはR₁及びR₂がそれぞれ結合している炭素原子と一緒にあって、ヒドロキシジメチルシクロヘキサン環を形成する。また、R₁が水酸基を示す場合、R₂はイソヘキセン基を示す。)

【0009】

本発明の第２の発明は、本発明の第１の発明の化合物を有効成分として含有することを特徴とする、当該化合物に感受性を示す疾患の治療剤または予防剤に関する。本発明の第２の発明において、当該化合物に感受性を示す疾患としては、神経細胞保護、NO産生抑制、アルドースレダクターゼ阻害又はインターロイキ

ン産生抑制を要する疾患が例示される。

【0010】

本発明の第3の発明は、本発明の第1の発明の化合物を有効成分として含有することを特徴とする、神経細胞保護剤、NO産生抑制剤、アルドースレダクターゼ阻害剤又はインターロイキン産生抑制剤に関する。

【0011】

本発明の第4の発明は、本発明の第1の発明の化合物を有効成分として含有することを特徴とする、神経細胞保護、NO産生抑制、アルドースレダクターゼ阻害又はインターロイキン産生抑制を要する疾患の治療用又は予防用食品、飲料又は飼料に関する。

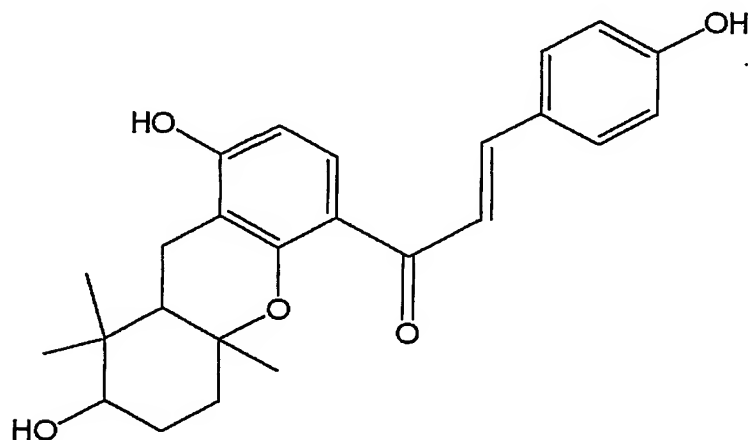
【0012】

【発明の実施の形態】

本発明者らは上記式(化3)で表される食用植物由来の新規なカルコン類化合物、その誘導体又はその塩(以下、本発明の化合物と称することがある)と、当該化合物の有する神経細胞保護作用、NO産生抑制作用、アルドースレダクターゼ阻害作用およびインターロイキン産生抑制作用を見出し、これを有効成分とする医薬、飲食品、飼料の提供が可能になった。なお、本発明の化合物としては、下記式(化4)で示す(E)-1-(5,6,7,8,8a,10a-hexahydro-1,7-dihydroxy-8,8,10a-trimethyl-9H-xanthen-4-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one、および下記式(化5)で示す(E)-1-(3,4,-dihydro-3,5-dihydroxy-2-(3-isohexeneyl)-2-methyl-2H-1-benzopyran-8-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propene-1-oneが例示される。

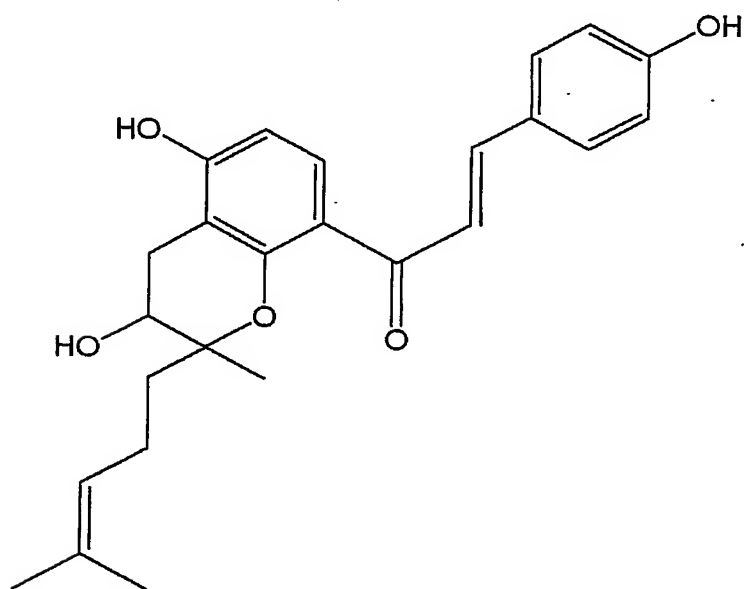
【0013】

【化4】



【0014】

【化5】



【0015】

本発明において、本発明の化合物は、天然物由来でもよく、合成品、半合成品でもよい。天然物としては食用植物由来が好ましく、食用植物としてはセリ科植物のアシタバが例示される。

【0016】

さらに、本発明の化合物は、例えばエステルなど、体内で容易に加水分解し、所望の効果を発揮し得る誘導体（プロドラッグ）を形成可能である。かかるプロドラッグの調製は公知の方法に従えばよい。なお、かかる誘導体は、それらの塩

であつてもよい。

【0017】

また、本発明の化合物において、塩としては薬理学的に許容される塩が好ましい。本発明で使用される塩としては、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、有機塩基との塩などが例示される。かかる塩としては薬理学的に許容される塩が好ましい。なお、本発明において使用される薬理学的に許容される塩とは生物に対して実質的に無毒である塩を意味する。当該塩としては、たとえば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムまたはプロトン化されたベンザチン（N，N'－ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグラミン（N－メチルグルカミン）、ベネタミン（N－ベンジルフェネチルアミン）、ピペラジンもしくはトロメタミン（2－アミノ－2－ヒドロキシメチル－1，3－プロパンジオール）との塩が挙げられる。

【0018】

天然物由来の本発明の化合物の製造方法は、公知の製造方法を組み合わせて行うことができる。例えば、上記式（化3）で表される化合物含有物、例えばアシタバ等の植物から当該化合物を精製することができる。精製手段としては化学的方法、物理的方法等の公知の精製手段を用いればよく、ゲルろ過法、分子量分画膜による分画法、溶媒抽出法、イオン交換樹脂等を用いた各種クロマトグラフィー法等の従来公知の精製方法を組合せ有効成分を精製すればよい。例えば、本発明の化合物の製造方法については、下記実施例1及び2を参考に製造することができる。

【0019】

本発明により、本発明の化合物を有効成分として含有する、当該化合物に感受性を示す疾患の治療剤又は予防剤が提供される。ここで当該化合物に感受性を示す疾患としては、例えば神経細胞保護、NO産生抑制、アルドースレダクターゼ阻害又はインターロイキン産生抑制を要する疾患が例示される。

【0020】

神経細胞死に伴う脳機能障害は、脳卒中、老年痴呆、アルツハイマー病、ハン

チントン病、パーキンソン病、脳虚血など多くの中枢変性疾患の主たる原因として捉えられている。これらの疾患において観察される神経細胞死の機序としてグルタミン酸- Ca^{2+} -NO説が提唱されており、神経細胞死のメディエーターとしてNOの役割が注目されている。

【0021】

本発明の化合物は実施例4に記載のとおり、NOドナーからの神経細胞保護作用を有することから、神経細胞保護を要する疾患に対して有用な化合物である。前記神経細胞保護を要する疾患としては、例えば脳卒中、老年痴呆、ハンチントン病、パーキンソン病、脳虚血等の疾患が例示される。

【0022】

固形がんの増大に血管新生は必須であるが、血管内皮増殖因子／血管透過性亢進因子(VEGF)はこの過程に重要な役割を演じている。さまざまながん細胞においてVEGFはNOによって誘導される。すなわち、がん細胞のNO産生を抑制することによって、VEGF産生が抑制され、その結果、がん組織周辺での血管新生が阻害され、がんを脱落させることができる。

【0023】

また、NOはpH中性の生理的条件下でアミンと反応してニトロソアミンを生成する。このニトロソアミンはDNAに損傷を与えることにより発がん性を示すことが知られている。また、疫学的にがんとの関連が高い肝吸虫感染患者や肝硬変患者においてNO産生は亢進している。したがって、NO産生を抑制することによりハイリスクグループの発がんを予防することができる。

【0024】

NOはまた、炎症性病変に特徴的に認められる浮腫、すなわち血管透過性亢進作用を誘発し〔Japanese Journal of Cancer Research、第85巻、第331～334ページ(1994)〕、また炎症性メディエーターであるプロスタグランジン類の生合成を亢進させる〔Proceedings of the National Academic of Sciences of the USA、第90巻、第7240～7244頁(1993)〕。一方、NOはスーパーオキシドラジカルと速やかに反応してペル

オキシ亜硝酸イオンを生じ、ペルオキシ亜硝酸イオンが炎症性の細胞、組織障害を引き起こすとも考えられている。

【0025】

また、慢性関節性リウマチ、変形性関節リウマチ、痛風性関節炎、ベーチェット病などの関節炎患者の病変部の関節液には同患者の正常な関節や健常人の関節の関節液に比べて高濃度のNOが含まれている。

【0026】

本発明の化合物は実施例5に記載のとおり、NO産生抑制作用を有することから、上記のがん性疾患および炎症性疾患に対して有用な化合物である。本発明の化合物が有効なNO産生抑制を要する疾患としては、例えばがん性疾患、炎症性疾患、慢性関節性リウマチ、変形性関節リウマチ、痛風性関節炎、ベーチェット病等の疾患が例示される。

【0027】

アルドースレダクターゼ (Aldose reductase: 以下、ARと称することがある。) は生体内においてグルコース代謝経路の一つであるポリオール経路に関与する酵素である。該経路はARが関与するグルコースからソルビトール系の還元経路、およびソルビトールデヒドロゲナーゼ (以下、SDHと称することがある。) が関与するソルビトールからD-フルクトースへの脱水素反応経路からなる。細胞内に流入するグルコース量が増大すると、解糖系で処理できないグルコースがポリオール経路を亢進させる。ところが、SDH活性はAR活性より低いことから、グルコースの流入が続くと中間代謝物のソルビトールが大量に産生されることになる。このようなソルビトールの蓄積に起因するさまざまな疾患、すなわち糖尿病合併症として起こる疾患としては、例えば白内障、末梢神経疾患、腎疾患、白血球の食菌作用の低下に起因する感染症、糖尿病性昏睡、大血管壁におけるアテローム変性による動脈硬化等の疾患が知られている。

【0028】

本発明の化合物は実施例3に記載のとおり、AR阻害作用を有することから、上記の糖尿病合併症に対して有用な化合物である。本発明の化合物が有効なAR阻害作用を要する疾患としては、例えば糖尿病合併症として引き起こされる疾患

、例えば白内障、末梢神経疾患、腎疾患、白血球の食菌作用の低下に起因する感染症、糖尿病性昏睡、大血管壁におけるアテローム変性による動脈硬化等の疾患が例示される。

【0029】

インターロイキンはリンパ球、単球などが生産するタンパク質性生理活性物質の総称であり、インターロイキン-1～25の存在が知られている。インターロイキン-6（以下、IL-6と称することがある。）はB細胞の最終分化を誘導する因子であり、また免疫応答だけでなく、造血系、神経系の細胞分化や急性反応に関与しており、さらに種々の免疫異常や炎症性疾患、リンパ系腫瘍の発症とも密接に関係している。また、IL-6は、B細胞に対し抗体産生を誘導し、IgM、IgG、IgAの各クラスの免疫グロブリンを産生するが、IL-4とは異なりクラススイッチには関与しない。また、IL-6は、B細胞やプラズマサイトの増殖因子としても働いている。一方、T細胞系にも関与しており、T細胞を増殖させたり、分化させたりする。IL-6は、造血系にも関与しており、IL-3と協調して、G0期を短縮させることにより造血幹細胞を増殖させる。また、巨核球の成熟を促し血小板の増加を誘導する。IL-6は、細菌やウイルス感染、悪性腫瘍など生体が即座に反応する急性期反応にも関与している。IL-6は、神経系にも関与しており、グリオブラストーマやアストロサイトーマなどの神経系細胞から分泌され、神経系の分化誘導にも働く。

【0030】

慢性関節リウマチや全身性エリトマトーデスでは、B細胞の活性化がみられ、患者の関節液中に高濃度のIL-6が存在することが知られている。また、全身性リンパ節腫脹を特徴とするCastleman症候群では、血中IL-6濃度が非常に高いことが知られている。また、自己免疫疾患様症状をしめす心房粘液腫の患者では、腫瘍細胞から大量のIL-6が産生されていることが知られている。また、多発性骨髄腫患者由来のミエローマ細胞の増殖が抗IL-6抗体で抑制されることより、IL-6は、ミエローマ細胞の自己増殖因子である可能性が高いことが知られている。さらに、原発性糸球体腎炎患者の尿中にもIL-6が含まれており、IL-6は腎メサンギウム細胞の増殖因子として働いていることが知られ

ている。

【0031】

本発明の化合物は実施例6に記載のとおり、IL-6産生抑制作用を有することから、IL-6産生抑制を要する疾患に対して有用な化合物である。本発明の化合物が有効な、IL-6産生抑制を要する疾患としては、例えば慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、B細胞異常症、Castleman症候群、自己免疫疾患、心房内粘液腫、多発性骨髄腫、原発性糸球体腎炎、メサングウム細胞増殖性糸球体腎炎、形質細胞腫、骨髄腫、後天性免疫不全症(AIDS)等の疾患が例示される。

【0032】

上記した本発明の治療剤又は予防剤は、本発明の化合物を有効成分とし、これを公知の医薬用担体と組合せ製剤化することにより製造できる。一般的には、これらの化合物を薬学的に許容できる液状または固体状の担体と配合し、かつ必要に応じて溶剤、分散剤、乳化剤、緩衝剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を加えて、錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、カプセル剤等の固形剤、通常液剤、懸濁剤、乳剤等の液剤とすることができる。また、これを使用前に適当な担体の添加によって液状となし得る乾燥品とすることができる。

【0033】

医薬用担体は、治療剤または予防剤の投与形態および剤型に応じて選択することができる。固体組成物からなる経口剤とする場合は、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤等とすることができ、たとえば、デンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩などが利用される。また経口剤の調製に当っては、更に結合剤、崩壊剤、界面活性剤、潤沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料などを配合することもできる。たとえば、錠剤または丸剤とする場合は、所望によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロースなどの糖衣または胃溶性もしくは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよい。液体組成物からなる経口剤とする場合は、薬理学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤などとすることができ、たとえば、精製水、エタノールなどが担体として利用される。また、さらに所望により湿潤剤、懸

濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、防腐剤などを添加してもよい。

【0034】

一方、非経口剤とする場合は、常法に従い本発明の前記有効成分を希釈剤としての注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、落花生油、大豆油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどに溶解ないし懸濁させ、必要に応じ、殺菌剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤などを加えることにより調製することができる。また、固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0035】

外用剤としては、経皮投与用または経粘膜（口腔内、鼻腔内）投与用の、固体、半固体状または液状の製剤が含まれる。また、座剤なども含まれる。たとえば、乳剤、ローション剤などの乳濁剤、外用チンキ剤、経粘膜投与用液剤などの液状製剤、油性軟膏、親水性軟膏などの軟膏剤、フィルム剤、テープ剤、パップ剤などの経皮投与用または経粘膜投与用の貼付剤などとしてすることができる。

【0036】

以上の各種製剤は、それぞれ公知の医薬用担体などを利用して、適宜、常法により製造することができる。また、かかる製剤における有効成分の含有量は、その投与形態、投与方法などを考慮し、好ましくは後述の投与量範囲で当該有効成分を投与できるような量であれば特に限定されるものではない。

【0037】

本発明の治療剤又は予防剤の投与量は、その製剤形態、投与方法、使用目的およびこれに適用される患者の年齢、体重、症状によって適宜設定され、一定ではないが、一般には製剤中に含有される有効成分の量が、例えば成人1日当り $10 \mu\text{g} \sim 1 \text{g} / \text{kg}$ 、好ましくは $50 \mu\text{g} \sim 500 \text{mg}$ 、より好ましくは $100 \mu\text{g} \sim 100 \text{mg}$ である。もちろん、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、あるいは範囲を超えて必要な場合もある。本発明の薬剤はそのまま経口投与するほか、任意の飲食品に添加して日常的に摂取させることもできる。

【0038】

また、本発明の化合物を有効成分として含有する神経細胞保護剤、NO産生抑制剤、アルドースレダクターゼ阻害剤又はインターロイキン産生抑制剤を提供することもできる。本発明の神経細胞保護剤、NO産生抑制剤、アルドースレダクターゼ阻害剤又はインターロイキン産生抑制剤としては、前記有効成分そのものであってもよく、また、前記有効成分を含む組成物であってもよい。本発明の態様においては、有効成分としての塩は薬理学的に許容される塩が好適である。本発明の神経細胞保護剤、NO産生抑制剤、アルドースレダクターゼ阻害剤又はインターロイキン産生抑制剤は、たとえば、前記有効成分を当該有効成分と同じ用途に使用可能な他の成分などと配合し、上記治療剤または予防剤の製造方法に準じて通常使用される試薬の形態に製造すればよい。本発明の神経細胞保護剤、NO産生抑制剤、アルドースレダクターゼ阻害剤又はインターロイキン産生抑制剤における前記有効成分の含有量は、これらの投与方法、使用目的などを考慮し、本発明の所望の効果の発現が得られ得るような量であればよく、特に限定されるものではない。また、使用量も本発明の所望の効果の発現が得られ得るようであれば特に限定されるものではない。特に、生体に投与して使用する場合には、好ましくは前記治療剤または予防剤における有効成分の投与量範囲内で有効成分を投与できるような量で使用すればよい。本発明の神経細胞保護剤、NO産生抑制剤、アルドースレダクターゼ阻害剤又はインターロイキン産生抑制剤は、神経細胞保護、NO産生抑制、アルドースレダクターゼ阻害又はインターロイキン産生抑制を必要とする疾患において有用である。また、本発明の神経細胞保護剤、NO産生抑制剤、アルドースレダクターゼ阻害剤又はインターロイキン産生抑制剤はこれらの疾患に対する薬物のスクリーニングにも有用である。さらに本発明の神経細胞保護剤、NO産生抑制剤、アルドースレダクターゼ阻害剤又はインターロイキン産生抑制剤は、これらの疾患の物理的変化に関する機能研究にも有用である。

【0039】

つぎに、本発明の飲食品又は飼料は、本発明の化合物を含有、添加および／または希釈してなる食品、飲料又は飼料であり、その神経細胞保護作用、NO産生抑制作用、アルドースレダクターゼ阻害作用又はインターロイキン産生抑制作用

により、神経細胞保護、NO産生抑制、アルドースレダクターゼ阻害又はインターロイキン産生抑制を要する疾患の症状改善、予防に極めて有用である。

【0040】

なお、本明細書において、「含有」とは食品、飲料または飼料中に本発明で用いられる有効成分が含まれるという態様を、「添加」とは食品、飲料または飼料の原料に、本発明で用いられる有効成分を添加するという態様を、「希釈」とは本発明で用いられる有効成分に、食品、飲料または飼料の原料を添加するという態様をいうものである。

【0041】

本発明の食品、飲料又は飼料の製造方法は、特に限定はないが、一般に用いられている食品、飲料又は飼料の製造方法を採用でき、製造された食品、飲料又は飼料に、本発明の化合物が有効成分として高含有されていればよく、通常の飲食品、飼料より高含有されておれば良い。なお、ここで高含有とは、原料、例えばアシタバの単位重量あたりの本発明の化合物重量よりも本発明の食品、飲料又は飼料の単位重量あたりの本発明の化合物重量の方が多いことを意味する。

【0042】

本発明の食品又は飲料は、特に限定するものではないが、例えば、穀物加工品、油脂加工品、大豆加工品、食肉加工品、水産製品、乳製品、野菜・果実加工品、菓子類、アルコール類、嗜好飲料、調味料、缶詰・瓶詰・袋詰食品、半乾燥または濃縮食品、乾燥食品、冷凍食品、固形食品、液体食品、香辛料類等の農産・林産加工品、畜産加工品、水産加工品等が挙げられる。

【0043】

本発明の食品または飲料には前記有効成分が単独もしくは複数含有、添加および/または希釈されており、その神経細胞保護作用、NO産生抑制作用、アルドースレダクターゼ阻害作用又はインターロイキン産生抑制作用を発現するための必要量が含まれていれば特にその形状に限定はなく、タブレット状、顆粒状、カプセル状等の形状の経口的に摂取可能な形状物も包含する。

【0044】

本発明の食品又は飲料中の前記有効成分の含有量は特に限定されず、その官能

と活性発現の観点から適宜選択できるが、例えば食品100重量%当たり好ましくは0.00001重量%以上、より好ましくは0.0001～10重量%、更に好適には0.0006～6重量%であり、例えば、飲料100重量%当たり好ましくは0.00001重量%以上、より好ましくは0.0001～10重量%、更に好適には0.0006～6重量%である。また本発明の食品又は飲料は、好ましくは、それらに含有される有効成分が、例えば成人1日当たり10 μ g～1g/kg、好ましくは50 μ g～500mg、より好ましくは100 μ g～100mgとなるように摂取すればよい。

【0045】

また、本発明は、前記有効成分を含有、添加および/または希釈してなる、神経細胞保護作用、NO産生抑制作用、アルドースレダクターゼ阻害作用又はインターロイキン産生抑制作用を有する生物用の飼料を提供するものであり、さらに、別の一態様として、前記有効成分を生物に投与することを特徴とする生物の飼育方法をも提供する。また、本発明の別の一態様として、前記有効成分を含有することを特徴とする生物飼育用剤が提供される。

【0046】

これらの発明において、生物とはたとえば養殖動物、ペット動物などであり、養殖動物としては家畜、実験動物、家禽、魚類、甲殻類または貝類が例示される。飼料としては体調の維持および/または改善用飼料が例示される。生物飼育用剤としては浸漬用剤、飼料添加剤、飲料用添加剤が例示される。

【0047】

これらの発明によれば、それらを適用する前記例示するような生物において、本発明に使用される前記有効成分の神経細胞保護作用、NO産生抑制作用、アルドースレダクターゼ阻害作用又はインターロイキン産生抑制作用に基づき、本発明の前記治療剤または予防剤によるのと同様の効果の発現が期待できる。すなわち、当該生物における神経細胞保護、NO産生抑制、アルドースレダクターゼ阻害又はインターロイキン産生抑制を要する疾患の治療または予防効果を有する。

【0048】

本発明に使用される前記有効成分は通常、対象生物の体重1kg、1日当たり

10 μ g ~ 1 g/kg、好ましくは 50 μ g ~ 500 mg、より好ましくは 100 μ g ~ 100 mg 投与される。投与は、たとえば、当該有効成分を、対象生物に供する人工配合飼料の原料中に添加混合しておくか、人工配合飼料の粉末原料と混合した後、その他の原料にさらに添加混合することで行うことができる。また、前記有効成分の飼料中の含有量は特に限定されるものではなく、目的に応じて適宜設定すれば良いが、0.001 ~ 15 重量%の割合が好適である。

【0049】

本発明の飼料の製造法に特に限定はなく、また配合も一般の飼料に準ずるものであればよく、製造された飼料中に神経細胞保護作用、NO 産生抑制作用、アルドースレダクターゼ阻害作用又はインターロイキン産生抑制作用を有する本発明に係る前記有効成分が含まれていればよい。

【0050】

本発明が適用できる生物としては限定はないが、養殖動物としては、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ラクダ、ラマなどの家畜、マウス、ラット、モルモット、ウサギなどの実験動物、ニワトリ、アヒル、七面鳥、駝鳥などの家禽、ペット動物としてはイヌ、ネコなどが挙げられ、広く適用できる。

【0051】

神経細胞保護作用、NO 産生抑制作用、アルドースレダクターゼ阻害作用又はインターロイキン産生抑制作用を有する本発明に使用される前記有効成分を含んでなる飼料を摂取させること、または神経細胞保護作用、NO 産生抑制作用、アルドースレダクターゼ阻害作用又はインターロイキン産生抑制作用を有する本発明に使用される前記有効成分の含有液に対象生物を浸漬することにより、家畜、実験動物、家禽、ペット動物などの体調を良好に維持し、または、改善させたりすることができる。

【0052】

本発明において医薬、飲食品、飼料中の本発明の化合物含量はその投与、摂取等により、生体内で所望の効果が得られ得る濃度であればよく、通常の飲食品中の本発明の化合物の含有量以上に高含有されているのが望ましい。

【0053】

本発明で使用する本発明の化合物またはその塩はマウスの経口投与において毒性は認められない。

【0054】

【実施例】

以下、本発明を実施例をもって詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0055】

実施例 1 (E)-1-(5,6,7,8,8a,10a-hexahydro-1,7-dihydroxy-8,8,10a-trimethyl-9H-xanthen-4-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-oneの調製

(1) アシタバ (*Angelica keiskei* Koidz.) 根部の乾燥粉末 5.8 kg に 24 リットルの酢酸エチルを加え、室温で 3 時間抽出を行い、吸引ろ過後、酢酸エチル抽出液と残渣に分けた。酢酸エチル抽出液をロータリーエバポレーターで減圧濃縮後、クロロホルムに溶解し、全量をシリカゲル BW-300 SP (富士シリシア化学社製: 750 ml) に吸着させた。次いで、ヘキサン:クロロホルム = 2:5 (750 ml)、クロロホルム (1000 ml)、クロロホルム:メタノール = 10:1 (1100 ml) の順に吸着物を段階的に溶出した。

【0056】

(2) 実施例 1 - (1) で得られたクロロホルム:メタノール = 10:1 溶出画分を濃縮乾固後、クロロホルム 30 ml に溶解し、うち半容をシリカゲル (BW-300 SP、300 ml) に吸着させた。次いで、クロロホルム (1800 ml)、クロロホルム:メタノール = 500:7 (300 ml)、酢酸エチル (300 ml) の順に吸着物を段階的に溶出した。

【0057】

(3) 実施例 1 - (2) で得られた酢酸エチル溶出画分を濃縮乾固後、クロロホルム:メタノール = 50:1 (20 ml) に溶解し、シリカゲル (BW-300 SP、300 ml) に吸着させた。続いて、クロロホルム:メタノール = 500:10 (1200 ml)、クロロホルム:メタノール = 500:13 (500 ml)、クロロホルム:メタノール = 500:19 (500 ml)、クロロホルム:メタノール = 500:22 (800 ml)、酢酸エチル (500 ml) の順

に段階的に溶出し、1フラクションに18mlずつ分取した。

【0058】

(4) 実施例1-(3)で得られたシリカクロマトフラクションの番号115から155を集めて減圧濃縮し、7mlのジメチルスルホキシドに溶解した。うち半容を逆相クロマトグラフィーを用いて分画した。樹脂はコスモシル140

C18-OPN (ナカライテスク社製:樹脂量50ml)を用いた。続いて、蒸留水(40ml)、20%エタノール水溶液(50ml)、30%エタノール水溶液(50ml)、50%エタノール水溶液(1回目溶出50ml、その後2回目溶出50ml)、エタノール(50ml)の順に溶出を行った。

【0059】

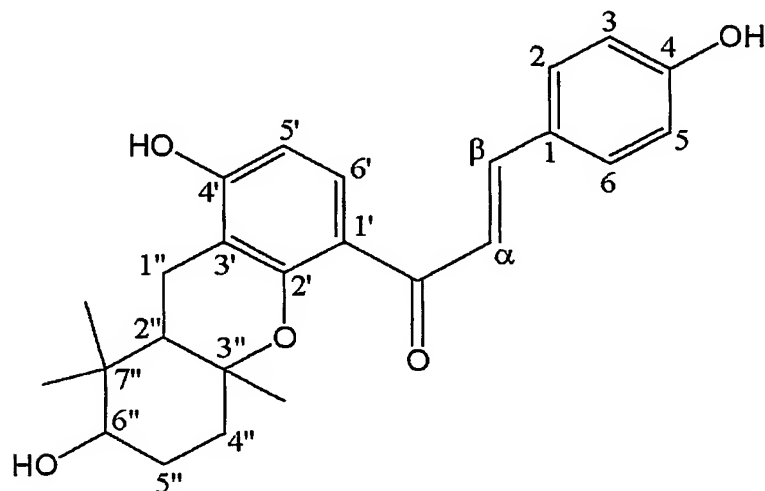
(5) 実施例1-(4)の50%エタノール水溶液溶出画分のうち1回目溶出部分50mlを減圧濃縮した後、3mlの50%エタノール水溶液に溶解し、逆相クロマトグラフィーを用いて分画した。以下にその条件について述べる。カラムはTSK gel ODS-80Ts (21.5mm×30cm:東ソー社製)を用いた。溶媒として蒸留水とアセトニトリルを容量比1対1で混合したものを用い、溶出速度は5ml/min、検出は215nmで行なった。溶出液の紫外線吸収を指標に逆相クロマトフラクション1~5を採取した。

【0060】

(6) 実施例1-(5)で得た逆相クロマトフラクション2(保持時間24.1分の検出のピークを含むフラクション)の質量スペクトル(MS)を質量分析計(DX302:日本電子社製)によりFAB-MSの手法で測定した。マトリックスにはm-ニトロベンジルアルコールを用いた。その結果、 m/z 407 (M-H)⁻のピークを検出した。図1に質量スペクトルを示す。図1において、横軸は m/z 値、縦軸は相対強度を示す。次いで、逆相クロマトフラクション2を核磁気共鳴(NMR)スペクトル装置(AVANCE 600型:ブルカ・バイオスピン社製)を用い、各種NMRスペクトルを測定し構造解析した。以下にNMRの帰属の信号を示す。なお、ピークの帰属の番号は下記式(化6)のとおりである。

【0061】

【化 6】



【0062】

$^1\text{H-NMR}$: δ 0.81 (3H, s, 7''-CH₃), 1.03 (3H, s, 7''-CH₃), 1.25 (3H, s, 3''-CH₃), 1.54 (1H, m, 5''-H), 1.61 (1H, dd, $J=4.8, 13.2$ Hz, 2''-H), 1.71 (1H, m, 5''-H), 1.75 (1H, m, 4''-H), 1.87 (1H, m, 4''-H), 2.34 (1H, dd, $J=13.2, 16.8$ Hz, 1''-H), 2.67 (1H, dd, $J=4.8, 16.8$ Hz, 1''-H), 3.27 (1H, m, 6''-H), 4.65 (1H, d, $J=4.8$ Hz, 6''-OH), 6.47 (1H, d, $J=8.4$ Hz, 5'-H), 6.83 (2H, d, $J=8.4$ Hz, 3-H および 5-H), 7.39 (1H, d, $J=8.4$ Hz, 6'-H), 7.42 (1H, d, $J=15.6$ Hz, β -H), 7.48 (1H, d, $J=15.6$ Hz, α -H), 7.51 (2H, d, $J=8.4$ Hz, 2-H および 6-H), 9.97 (1H, br-s, 4-OH), 10.22 (1H, br-s, 4'-OH)

但し、 $^1\text{H-NMR}$ においてサンプルは重ジメチルスルホキシドに溶解し、重ジメチルスルホキシド中の残留プロトンの化学シフト値を2.51ppmとして表した。図2に $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示す。図2において横軸は化学シフト値、縦軸はシグナルの強度を示す。

【0063】

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 15.3 (7''-CH₃), 18.8 (1''-C), 20.7 (3''-CH₃), 28.1 (7''-CH₃), 28.9 (5''-C), 38.3 (4''-C), 38.9 (7''-C), 46.4 (2''-C), 76.8 (6''-C), 77.9 (3''-C), 107.7 (5'-C), 110.4 (3'-C), 116.8 (3-C および 5-C), 120.8 (1'-C), 125.2 (α -C), 127.1 (1-C), 130.2 (6'-C), 130.8 (2-C および 6-C), 141.2 (β -C), 154.9 (2'-C), 160.3 (4-C), 160.6 (4'-C), 189.8 (C=O)

但し、 $^{13}\text{C-NMR}$ においてサンプルは重ジメチルスルホキシドに溶解し、重ジメ

チルスルホキシドの化学シフト値を40.2ppmとして表した。図3に ^{13}C -NMRスペクトルを示す。図3において横軸は化学シフト値、縦軸はシグナルの強度を示す。

【0064】

以上、逆相クロマトフラクション2について行った質量スペクトル、NMRスペクトル解析の結果、逆相クロマトフラクション2が(E)-1-(5,6,7,8,8a,10a-hexahydro-1,7-dihydroxy-8,8,10a-trimethyl-9H-xanthen-4-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one (分子量408、以下化合物a)であることを確定した。

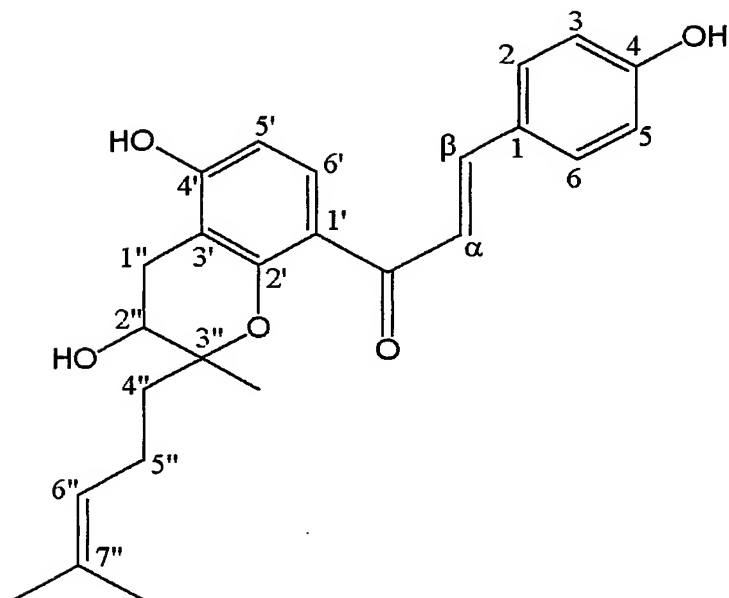
【0065】

実施例2 (E)-1-(3,4,-dihydro-3,5-dihydroxy-2-(3-isohexeneyl)-2-methyl-2H-1-benzopyran-8-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-oneの調製

(1) 実施例1-(5)で得た逆相クロマトフラクション4 (保持時間36.2分の検出のピークを含むフラクション)の質量スペクトルを実施例1-(6)と同様の方法で測定した。マトリックスにはm-ニトロベンジルアルコールを用いた。質量分析により m/z 407 (M-H) $^{+}$ のピークを検出した。図4に逆相クロマトフラクション4の質量スペクトルを示す。図4において、横軸は m/z 値、縦軸は相対強度を示す。次いで、逆相クロマトフラクション4の含む化合物bのNMRスペクトルを実施例1-(6)と同様の方法で測定した。NMRの帰属の信号を以下に示す。なお、ピークの帰属の番号は下記式(化7)のとおりである。

【0066】

【化7】



【0067】

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.20 (3H, s, 3''-CH₃), 1.36 (3H, s, 7''-CH₃), 1.57 (3H, s, 7''-CH₃), 1.68 (2H, m, 4''-H), 2.10 (2H, m, 5''-H), 2.41 (1H, dd, $J=9.0, 16.8$ Hz, 1''-H), 2.85 (1H, dd, $J=6.0, 16.8$ Hz, 1''-H), 3.76 (1H, m, 2''-H), 5.01 (1H, m, 6''-H), 5.23 (1H, d, $J=4.8$ Hz, 2''-OH), 6.47 (1H, d, $J=8.4$ Hz, 5'-H), 6.80 (2H, d, $J=8.4$ Hz, 3-Hおよび5-H), 7.38 (1H, d, $J=8.4$ Hz, 6'-H), 7.44 (1H, d, $J=15.6$ Hz, β -H), 7.47 (1H, d, $J=15.6$ Hz, α -H), 7.50 (2H, d, $J=8.4$ Hz, 2-Hおよび6-H), 9.96 (1H, s, 4-OH), 10.19 (1H, s, 4'-OH)

但し、 $^1\text{H-NMR}$ においてサンプルは重ジメチルスルホキシドに溶解し、重ジメチルスルホキシド中の残留プロトンの化学シフト値を2.51ppmとして表した。図5に逆相クロマトフラクション4の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示す。図5において横軸は化学シフト値、縦軸はシグナルの強度を示す。

【0068】

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 18.1 (3''-CH₃), 18.2 (7''-CH₃), 22.1 (5''-C), 26.3 (7''-CH₃), 27.2 (1''-C), 38.7 (4''-C), 66.7 (2''-C), 80.2 (3''-C), 107.8 (5'-C), 109.1 (3'-C), 116.7 (3-Cおよび5-C), 121.0 (1'-C), 125.1 (6''-C), 125.1 (α -C), 127.0 (1-C), 130.3 (6'-C), 130.8 (2-Cおよび6-C), 131.6 (7''-C), 141.5 (β -C), 154.6 (2'-C), 160.4 (4-C), 160.4 (4'-C), 189.9 (C=O)

但し、 $^{13}\text{C-NMR}$ においてサンプルは重ジメチルスルホキシドに溶解し、重ジメ

チルスルホキシドの化学シフト値を40.2ppmとして表した。図6に逆相クロマトフラクション4の ^{13}C -NMRスペクトルを示す。図6において横軸は化学シフト値、縦軸はシグナルの強度を示す。

【0069】

以上、逆相クロマトフラクション4について行った質量スペクトル、NMRスペクトル解析の結果、逆相クロマトフラクション4が(E)-1-(3,4,-dihydro-3,5-dihydroxy-2-(3-isohexeneyl)-2-methyl-2H-1-benzopyran-8-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propene-1-one (分子量408、以下化合物b)であることを確定した。

【0070】

実施例3 化合物a、化合物bのアルドース還元酵素阻害活性

(1) 化合物aおよびbのアルドース還元酵素阻害活性を以下の方法により測定した。化合物aあるいはb (50%ジメチルスルホキシド水溶液に溶解したもの) 10 μl 、0.2Mリン酸緩衝液 (pH6.2) 100 μl 、1mM NADPH (リン酸緩衝液) 20 μl 、人筋肉細胞由来アルドース還元酵素溶液 (0.1U/ml、和光純薬工業社製、リン酸緩衝液) 10 μl に100mMメチルグリオキサール20 μl を加え、30秒経過の後より180秒間、NADPHの340nmにおける吸光度の変化を測定した。陰性対照として試料の代わりに50%ジメチルスルホキシド水溶液を使用した。また、各試料のブランク値をメチルグリオキサール溶液の代わりに蒸留水を使用して吸光度を測定した。測定値は2回の実験値の平均値で示した。阻害率(%)は以下の式(数1)により算出した。

【0071】

【数1】

$$\text{阻害率} = \{1 - (\Delta A_s - \Delta A_{sb}) / (\Delta A_c - \Delta A_{cb})\} \times 100$$

【0072】

ここで、 ΔA_s 及び ΔA_c はそれぞれ試料溶液、陰性対照溶液の1分間あたりの吸光度変化を示し、 ΔA_{sb} 及び ΔA_{cb} はそれぞれ試料溶液、陰性対照溶液のブランクの1分間あたりの吸光度変化を示す。

【0073】

試料の添加量は最終濃度を表1に示す通り添加した。その結果、化合物 a および b には濃度依存的なアルドース還元酵素阻害活性があることが明らかになった。表1にその結果を示す。

【0074】

【表1】

表1				
AR還元酵素阻害率 (%)				
	2.5 μ M	5 μ M	10 μ M	20 μ M
化合物 a	33.3	48.4	65.7	77.2
化合物 b	35.1	50.6	66.8	79.1

【0075】

実施例4 化合物 b の一酸化窒素 (NO) 毒性からの細胞保護活性

(1) 化合物 b の NO 毒性抑制活性を以下の方法により測定した。ラット副腎髄質褐色細胞由来 PC12 細胞 (CRL-1721) を 10% ウシ胎児血清 (バイオウィタカ社製) 含有 DMEM 培地 (バイオウィタカ社製) で 1×10^5 細胞 / ml に懸濁し、96 穴プレートに 0.1 ml ずつまき、5% 炭酸ガス存在下、37℃で培養した。24 時間培養後、培地を除き、10 ng/ml の NGF (タカラバイオ社製)、10% ウシ胎児血清含有 DMEM 培地に置き換えて 3 日間培養し、PC12 細胞を神経細胞様に分化させた。培養後、培地を取り除き、10 μ M の化合物 b、10 ng/ml の NGF、10% ウシ胎児血清含有 DMEM 培地に置き換えて 2 時間培養の後、ニトロプルシドナトリウム (ナカライテスク社製、以下 SNP) を 50 μ M となるよう添加し、48 時間培養した。培養終了後に培地を除き、0.5 mg/ml の MTT (ナカライテスク社製、PBS 溶液) 50 μ l を加え、4 時間培養を行った。各ウェルにジメチルスルホキシド 150 μ l を添加、混合し、可溶化したホルマザンを波長 590 nm (対照波長 630 nm) で測定した。測定はすべて 2 連で行った。コントロール群 (化合物 b ならびに SNP を含まない) の MTT 測定値を 100 とし、各試験群での MTT 測定値から細胞生存度 (%) を算出した。その結果、化合物 b に SNP により誘発さ

れた細胞毒性に対する抑制活性のあることが明らかになった。表2にその結果を示す。

【0076】

【表2】

表2

試験群		細胞生存度 (%)
SNP 添加	化合物 b 添加	
—	—	100
+	—	59.1
+	+	87.4

【0077】

(2) 化合物 b の NO 毒性抑制活性を以下の方法により測定した。ラット副腎髄質褐色細胞由来 PC12 細胞を 10% ウシ胎児血清含有 DMEM 培地で 1.5×10^5 細胞/ml に懸濁し、96 穴プレートに 0.1 ml ずつまき、5% 炭酸ガス存在下、37℃ で培養した。24 時間培養後、培地を除き、10 μ M の化合物 b、10% ウシ胎児血清含有 DMEM 培地に置き換えて 2 時間培養の後、SNP を 50 μ M となるよう添加し、66 時間培養した。培養終了後に実施例 4- (1) と同様の方法で、MTT 測定を行い、細胞生存度 (%) を算出した。測定はすべて 3 連で行った。その結果、化合物 b に SNP により誘発された細胞毒性に対する抑制活性のあることが明らかになった。表3にその結果を示す。

【0078】

【表 3】

試験群		細胞生存度 (%)
SNP 添加	化合物 b 添加	
—	—	100
+	—	48.1
+	+	91.0

【0079】

実施例 5 化合物 a、化合物 b の NO 産生抑制活性

10%ウシ胎児血清（ギブコ社製）含有，ダルベッコ改良イーグル培地（バイオウィタカ社製，12-604F）にRAW264.7細胞（ATCC TIB 71）を 4×10^5 個/mlになるように懸濁し、48穴マイクロタイタープレートのウェルに500 μ lずつ加えて5%炭酸ガス存在下、37℃で培養した。24時間後に、10%ウシ胎児血清（ギブコ社製）含有，フェノールレッド不含、2mM L-グルタミン（ライフテックオリエンタル社製、25030-149）含有ダルベッコ改良イーグル培地（バイオウィタカ社製，12-917F）に交換し、各ウェルにそれぞれ終濃度が1.5、3、6、12 μ Mとなるように化合物 a（ジメチルスルホキシド溶液）を、あるいは終濃度が3、6、12、24 μ Mとなるように化合物 b（ジメチルスルホキシド溶液）を添加した。さらに4時間培養した後、各ウェルに5 μ l の100 μ g/mlリポポリサッカライド（LPS，シグマ社製、L-2010）水溶液を添加して15時間培養した後、NOが培地中で酸化されることによって生じるNO₂⁻濃度の測定を行った。なお、対照としてLPSを加えない区分を設定した。上記培養後、100 μ lの培養上清に100 μ lの4%グリース試薬（シグマ社製、G4410）を加え、室温で15分間放置した後、540nmにおける吸光度を測定した。上記培地に溶解した既知の濃度のNaNO₂で作製した検量線から培地中のNO₂⁻濃度を計算した。測定はすべて2連で行った。この結果、化合物 a、化合物 b 添加区分のいずれにおいても、LPSによるNO産生誘導を濃度依存的に抑制した。そ

の結果を図7に示す。すなわち図7は培地中の NO_2^- 濃度を示す図である。図7において、横軸は各サンプルを、縦軸は NO_2^- 濃度 (μM) を示す。

【0080】

実施例6 化合物a、化合物bのIL-6産生抑制活性

10%ウシ胎児血清(ギブコ社製)含有、ダルベッコ改良イーグル培地(バイオウイタカー社製, 12-604F)にRAW264.7細胞(ATCC TIB 71)を 4×10^5 個/mlになるように懸濁し、48穴マイクロタイタープレートのウェルに500 μl ずつ加えて5%炭酸ガス存在下、37℃で培養した。24時間後に、UltraCHO培地(バイオウイタカー社製, 12-724Q)に交換し、各ウェルにそれぞれ終濃度が1.5、3、6、12 μM となるように化合物a(ジメチルスルホキシド溶液)を、あるいは終濃度が3、6、12、24 μM となるように化合物b(ジメチルスルホキシド溶液)を添加した。さらに4時間培養した後、各ウェルに5 μl の100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ リポポリサッカライド(LPS, シグマ社製, L-2010)水溶液を添加して15時間培養した後、培養上清を回収した。培養上清中のインターロイキン6(IL-6)の含有はエンザイムイムノサンドイッチアッセイ(enzyme TECHNO社製, 4922)で測定した。なお、対照としてLPSを加えない区分を設定した。また測定は全て2連で行った。この結果、化合物a、化合物b添加区分のいずれにおいても、LPSによるIL-6産生を濃度依存的に抑制した。その結果を図8に示す。すなわち図8は培養上清中のIL-6濃度(pg/ml)を示す図である。図8において、横軸は各サンプルを、縦軸はIL-6濃度(pg/ml)を示す。

【0081】

【発明の効果】

本発明により、新規なカルコン類化合物が提供される。当該化合物はその神経細胞保護作用、NO産生抑制作用、アルドースレダクターゼ阻害作用又はインターロイキン産生抑制作用から、当該生理活性を利用した医薬、食品、飲料または飼料の有効成分として有用である。

【0082】

【図面の簡単な説明】

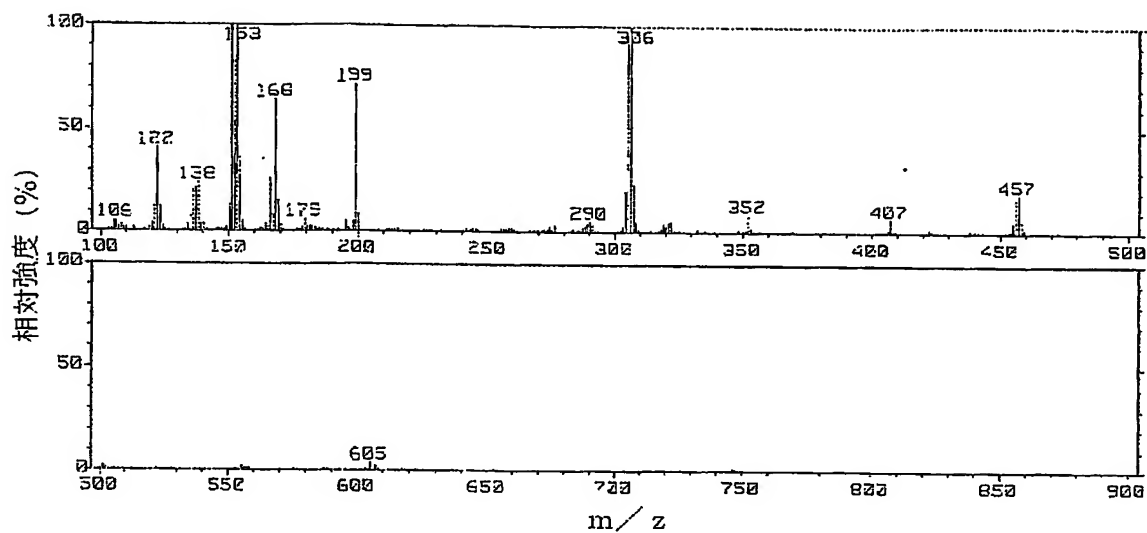
- 【図 1】 化合物 a の質量スペクトルを示す図である。
- 【図 2】 化合物 a の ^1H -NMR スペクトルを示す図である。
- 【図 3】 化合物 a の ^{13}C -NMR スペクトルを示す図である。
- 【図 4】 化合物 b の質量スペクトルを示す図である。
- 【図 5】 化合物 b の ^1H -NMR スペクトルを示す図である。
- 【図 6】 化合物 b の ^{13}C -NMR スペクトルを示す図である。
- 【図 7】 化合物 a、化合物 b による NO 産生抑制作用を示す図である。
- 【図 8】 化合物 a、化合物 b による IL-6 産生抑制作用を示す図である。

。

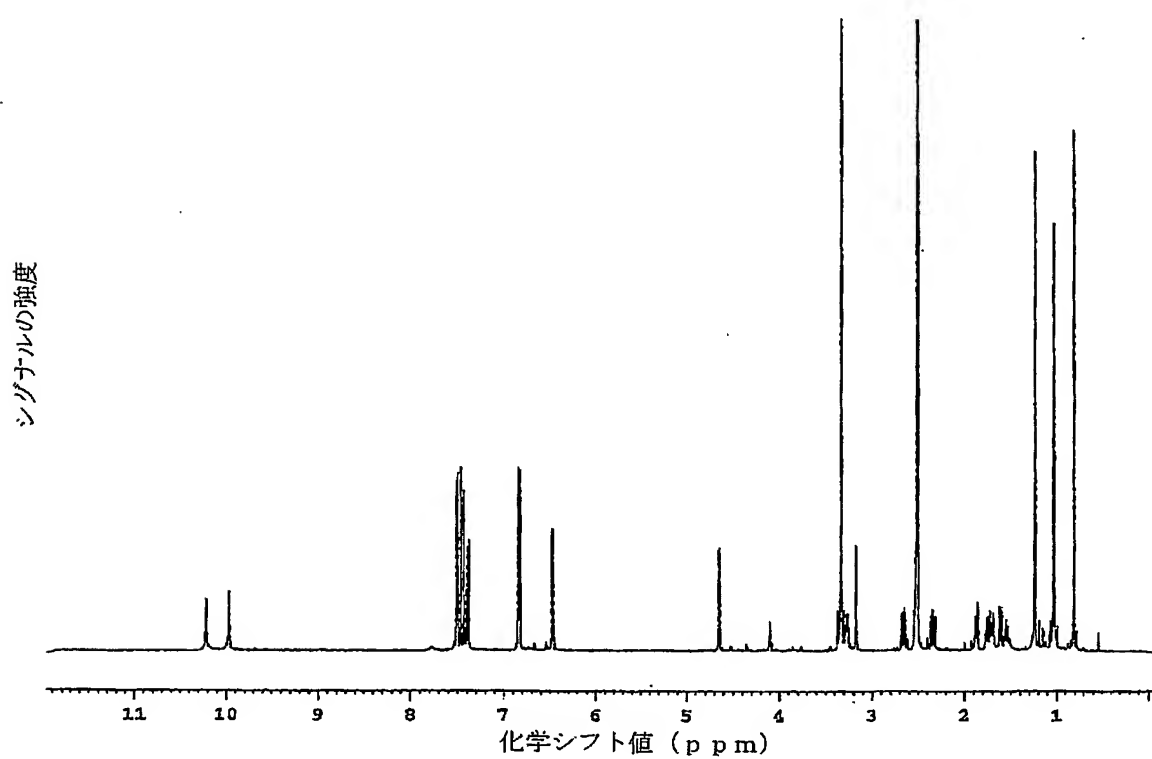
【書類名】

図面

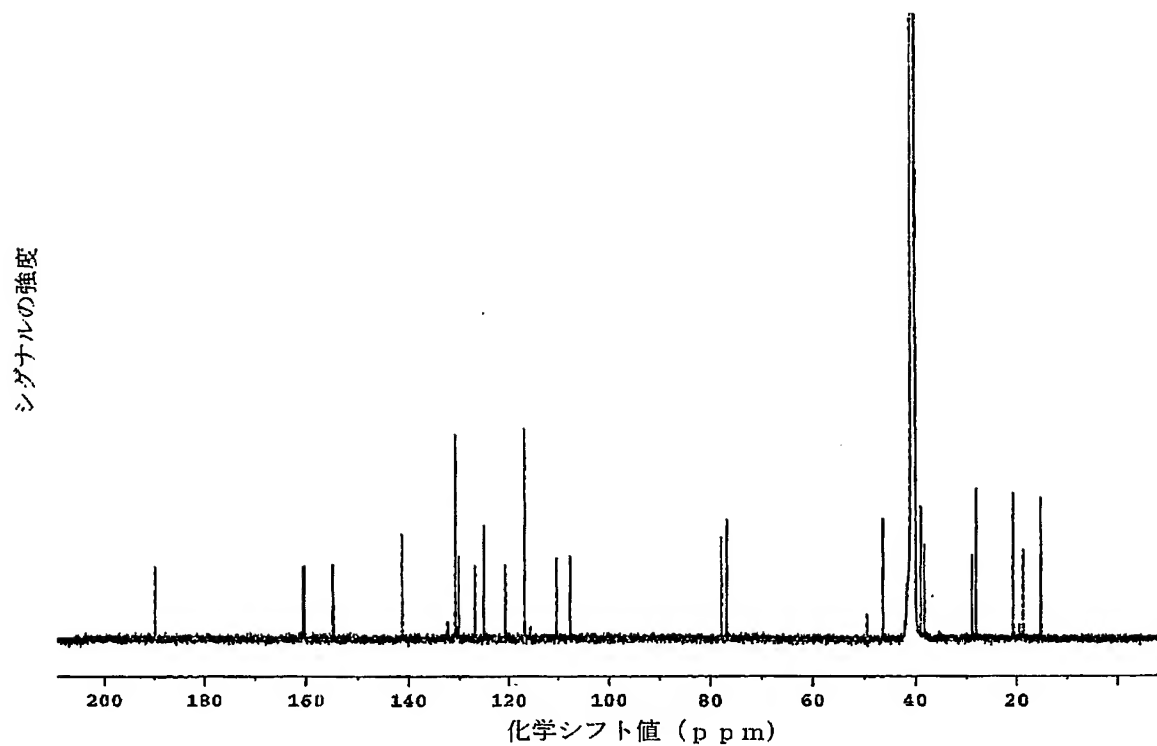
【図 1】



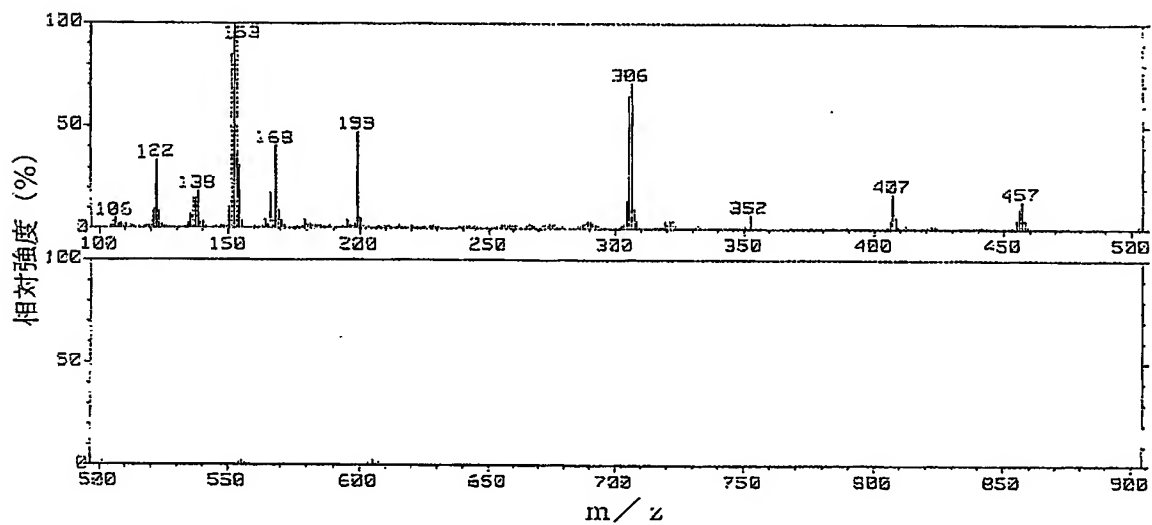
【図 2】



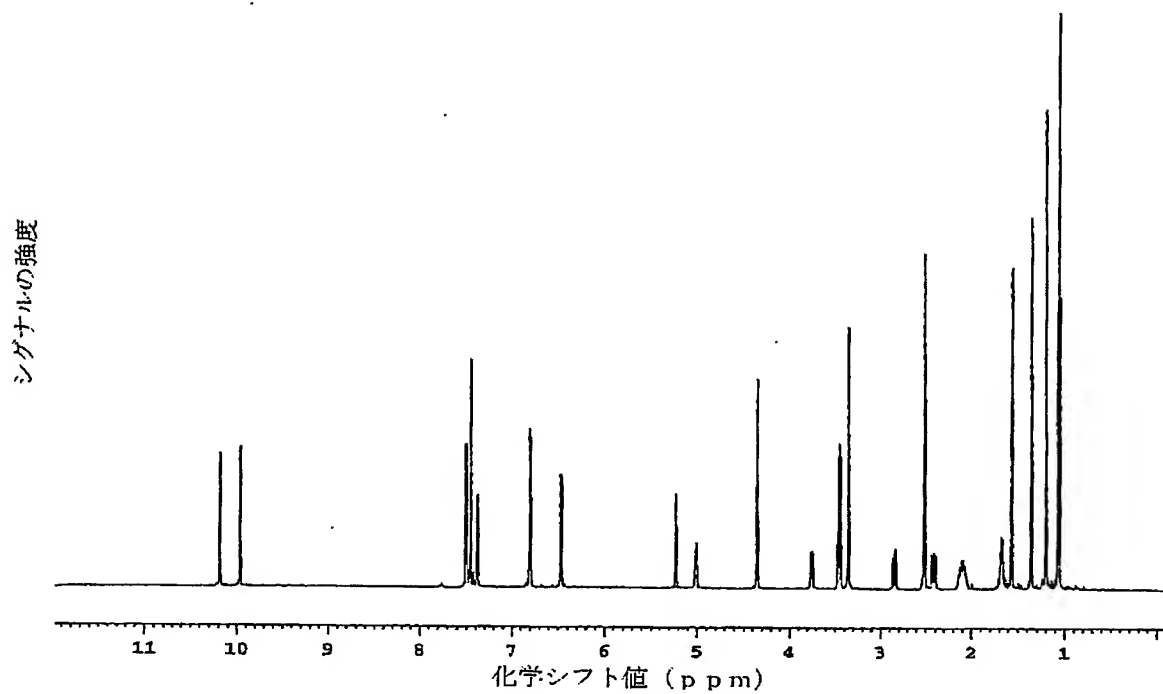
【図 3】



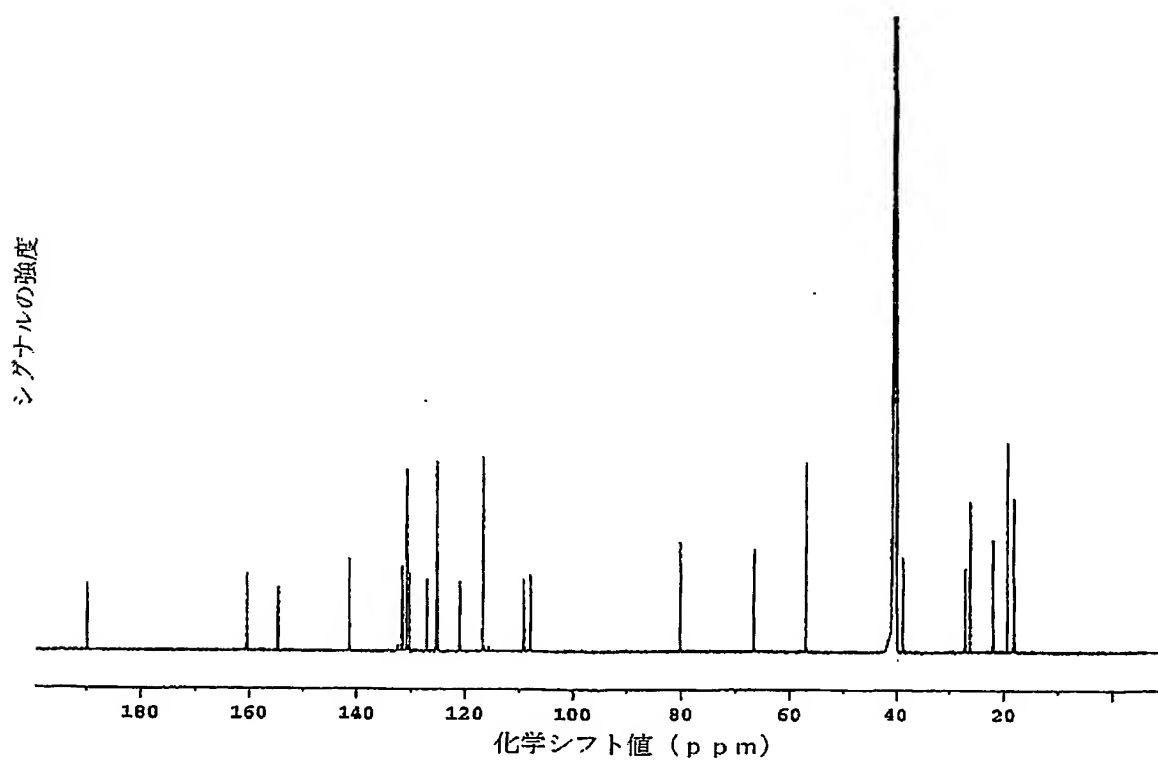
【図 4】



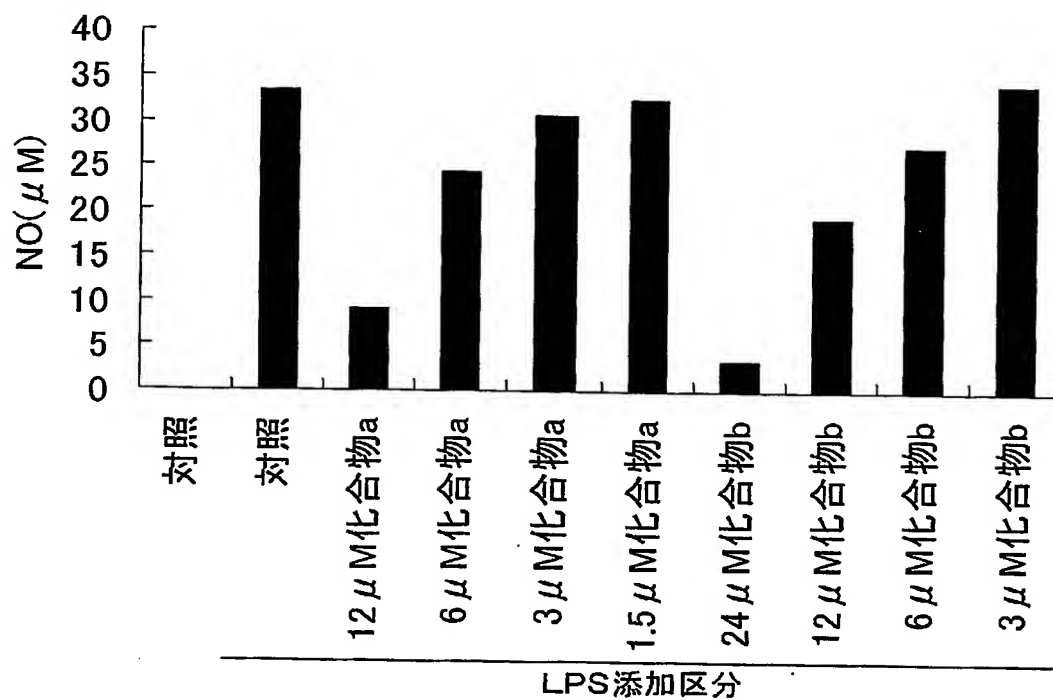
【図 5】



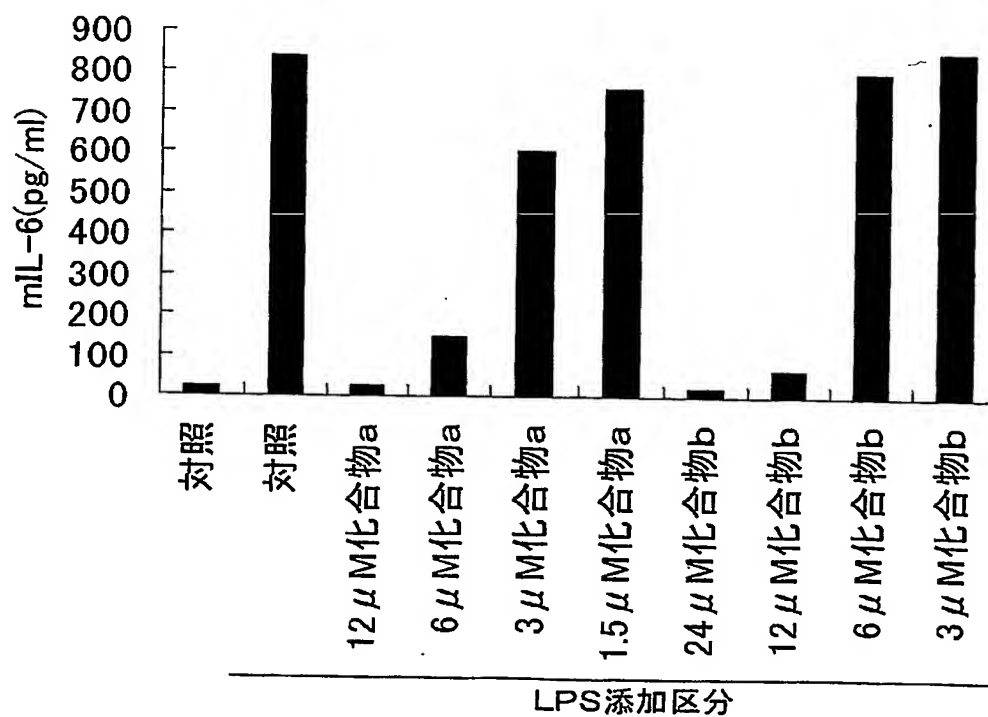
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

新規なカルコン類化合物とその生理作用を利用した医薬、もしくは飲食品等を提供すること。

【解決手段】

アシタバより得られた新規なカルコン類化合物、および当該化合物を有効成分として含有する医薬、食品、飲料または飼料を提供する。当該化合物は神経細胞保護作用、NO産生抑制作用、アルドースレダクターゼ阻害作用又はインターロイキン産生抑制作用を有することから、本発明の医薬、食品、飲料または飼料は、神経細胞保護、NO産生抑制、アルドースレダクターゼ阻害又はインターロイキン産生抑制を要する疾患に対して有用である。

【選択図】 なし

特願 2002-289050

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[302019245]

1. 変更年月日

2002年 4月 1日

[変更理由]

新規登録

住 所

滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号

氏 名

タカラバイオ株式会社